

А.В. САЖИН, В.А. ПЕТУХОВ, Т.В. НЕЧАЙ, Г.Б. ИВАХОВ,
Е.А. СТРАДЫМОВ, А.И. АКПЕРОВ



МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва,
Российская Федерация

До сих пор основной причиной острого воспаления червеобразного отростка считается обструкция червеобразного отростка (в том числе фекалитами) с последующим повышением внутрипросветного давления, развитием ишемии и гипоксии слизистой оболочки отростка, изъязвлением, нарушением слизистого барьера и развитием некроза. Но накоплено достаточное количество научных фактов, полностью опровергающих данный постулат. Современные фундаментальные достижения молекулярной биологии, биохимии и т.д. так и не стали основанием для клинического пересмотра вековых устоявшихся теорий и концепций этиопатогенеза многих заболеваний практически во всех медицинских специальностях. Хирургия в данном контексте также не стала исключением. В обзоре рассмотрен этиопатогенез острого воспаления червеобразного отростка с точки зрения гипотезы эпителиально-эндотелиальной дисфункции и эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома, так как она наиболее полно с современных научных позиций характеризует интеграцию этиопатогенеза практически всех распространенных заболеваний органов, имеющих слизистую оболочку, и последних фундаментальных исследований их структуры и функции. В его основе лежат как общие, так и местные факторы нарушения барьерных функций лимфоидного аппарата и покровного эпителия. Таким образом, в данной работе представлена новая концепция этиопатогенеза острого аппендицита, что, в свою очередь, позволит выйти хирургии острого аппендицита на новые уровни понимания.

Ключевые слова: острый аппендицит, этиопатогенез аппендицита, новая концепция, эпителиально-эндотелиальный дистресс-синдром, микробиота

Obstruction of the lumen of the appendix is still considered to be the main cause of acute appendicitis (including feces), followed by the increased intraluminal pressure, the development of ischemia and mucosal hypoxia of the appendix, ulceration, violation of the mucous barrier and the development of necrosis. A sufficient number of scientific facts have been accumulated completely refuting this postulate. Current fundamental achievements in molecular biology, biochemistry, etc. did not become the basis for a clinical revision of the ancient well-established theories and concepts of the etiopathogenesis of many diseases in almost all medical specialties. Surgery isn't an exception in this context. The review considers the etiopathogenesis of acute inflammation of the appendix from the current point of view of the hypothesis of epithelial-endothelial dysfunction and epithelial-endothelial distress syndrome, since it most fully characterizes the integration of the etiopathogenesis of almost all common diseases of organs with mucous membranes and the recent fundamental research their structures and functions. It is based on general and local factors of violation of the lymphoid apparatus and the integumentary epithelium barrier functions. Thus, this work presents a new concept of the etiopathogenesis of acute appendicitis, which in turn will allow the surgery of acute appendicitis to reach new levels of understanding.

Keywords: acute appendicitis, etiopathogenesis of appendicitis, a new concept, epithelial-endothelial distress syndrome, microbiota

Novosti Khirurgii. 2021 Mar-Apr; Vol 29 (2): 221-233

The articles published under CC BY NC-ND license

Microbiological and Immunological Aspects of Pathogenesis of Acute Appendicitis

A.V. Sazhin, V.A. Petukhov, T.V. Nechay, G.B. Ivakhov, E.A. Stradymov, A.I. Akperov



Введение

Впервые описание воспаления червеобразного отростка (ЧО) было представлено Jean Fernel в 1544 году [1]. В июне 1886 года профессор Reginald Heber Fitz, выступая на заседании Ассоциации врачей в Вашингтоне, вводит и обосновывает термин «аппендицит», т.е. воспаление ЧО [1]. Опубликованную стенограмму этого доклада можно считать первым описанием этиопатогенеза острого аппендицита. С тех пор

в мире были опубликованы сотни монографий и научных статей, рассматривающих этиологию и патогенез острого аппендицита (ОА). Но до сегодняшнего дня суть всех исследований по данному вопросу (за редким исключением, не имеющих научных доказательств) сводится к первичной обструкции ЧО, т.е. к обтурационной теории воспаления аппендикса.

Вполне уместно процитировать крылатую фразу Фридриха Тренделенбурга, сказанную более 100 лет назад: «Сегодняшняя медицина

основывается на вчерашнем дне». Даже в наше время выходят в свет статьи, в которых обтурационная теория ОА не подвергается сомнению [2]. Причина, на наш взгляд, состоит в том, что современные фундаментальные достижения современной молекулярной биологии, биохимии и т.д. так и не стали основанием для клинического пересмотра вековых устоявшихся теорий и концепций этиопатогенеза многих заболеваний практически во всех медицинских специальностях. Хирургия в данном контексте также не стала исключением.

В России принята классификация, предложенная профессором В.И. Колесовым в 1959 году [3], а опубликованные западными коллегами за последние 60 лет «новые» отдельные патофизиологические моменты в теории воспаления ЧО мало изменили упомянутую концепцию. Напомним, что основной причиной острого воспаления аппендикса сегодня считается обструкция ЧО (в том числе фекалитами) с последующим повышением внутрипросветного давления, развитием ишемии и гипоксии слизистой оболочки (СО) отростка, изъязвлением, нарушением слизистого барьера и развитием некроза [3]. Но накоплено достаточное количество научных фактов, полностью опровергающих данный постулат, а версия первичной обструкции просвета фекалиями была исключена, например, результатами исследования 4670 отростков, удаленных по поводу воспаления. Камни в ЧО были обнаружены только в 51 случае (1,09%), что считается случайным совпадением [4]. Таким образом, сегодня обструкцию ЧО можно исключить из числа возможных причин ОА, она является скорее результатом, а не причиной воспаления ЧО [5]. Повышение внутрипросветного давления в ЧО как причина воспаления также была опровергнута данными манометрии во время аппендэктомии [6].

Альтернативные причины развития ОА, включающие многочисленные вирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус кори и др.), изменения бактериального состава содержимого ЧО и другие, не полностью доказанные факты, можно принять в качестве рабочей модели. Но вполне обоснованно можно сказать, что вирусные инфекции сильно трансформируют местную микробную среду, состояние СО и иммунитет [7].

Рассмотрим этиопатогенез острого воспаления ЧО с точки зрения гипотезы эпителиально-эндотелиальной дисфункции и эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома (ЭЭДС) [7], так как она наиболее полно с современных научных позиций характеризует интеграцию

этиопатогенеза практически всех распространенных заболеваний органов, имеющих СО, и последних фундаментальных исследований их структуры и функции. Согласно этой гипотезе, ЭЭДС имеет 4 стадии, каждая из которых характеризуется участием в воспалительном процессе определенных структур СО и подслизистого слоя и регионарной лимфатической системы [7]. Разработанная для заболеваний ЛОР-органов и предложенная для применения в качестве интегральной модели воспаления при патологии любых слизисто-содержащих органов, эта гипотеза, возможно, имеет самое непосредственное отношение к острому аппендициту. Дело в том, что еще в 1938 году, описывая патогенез ОА, академик И.В. Давыдовский высказал смелое предположение о том, что патогенез лакунарной ангины и острого аппендицита сходен. В основе его лежат как общие, так и местные факторы нарушения иммунобиологической защиты организма, следствием которых является нарушение барьерных функций лимфоидного аппарата и покровного эпителия. Общим фактором является нарушение иммунобиологического состояния организма. К местным факторам И.В. Давыдовский относил аутоинфекцию с участием в патологическом процессе микробов, находящихся в червеобразном отростке [3].

Предваряя описание новой концепции развития острого воспаления ЧО, подчеркнем, что полностью разделяем позицию академика Д.С. Саркисова по отношению к понятиям «этиология и патогенез», предложившего не разделять их, а использовать определение «этиопатогенез», т.к. любой этиологический фактор спустя определенное время может стать звеном патогенеза заболевания и наоборот [8].

Микробиота и мукозальный иммунитет слизистой оболочки кишечника

Многие заболевания возникают в результате действия полимикробных сообществ местных микроорганизмов, работающих совместно для разрушения гомеостаза организма. Изучение дисбактериальных эндогенных сообществ как этиологических агентов изменило давнее представление о том, что бактерии можно разделить на две строго определенные категории: комменсалы и патогены.

Комменсальные микроорганизмы способствуют программированию и поддержанию гомеостатического иммунитета, а дисбиотические сообщества вызывают иммунный ответ, который бывает неэффективным, неконтролируемым и разрушительным [9].

Патобионты — это микроорганизмы, которые, как правило, являются доброкачественным коренным сообществом, становятся патогенными, когда гомеостаз микроорганизмов-хозяев разрушается при определенных условиях, таких как лечение антибиотиками, изменение диеты, повреждение тканей, иммунодефицит. Возникающие изменения вызывают рекрутирование воспалительных клеток, которые относят к «опасным» местные бактерии, обычно «игнорирующихся» резидентными макрофагами. К таким патобионтам относятся *Clostridium difficile* и *Bilophila wadsworthia* [9].

Таким образом, расширение патобионтов представляет собой потенциальную точку перелома в развитии патогенной микрофлоры на поверхности СО червеобразного отростка. Однако способность патобионтов вызывать заболевание не обязательно зависит от присутствия ключевых патогенных микроорганизмов, которые представляют собой один из нескольких известных механизмов разрушения гомеостаза, предполагается, что основные патогены являются факторами риска, а не возбудителями заболевания.

Различные воспалительные заболевания, в том числе ОА, чаще всего могут быть вызваны не отдельными бактериями, воспринимаемыми как «возбудители», а скорее целым микробным сообществом под воздействием конкретных бактерий и/или состояний (лечение антибиотиками, изменение диеты и пр.), нарушающих баланс от гомеостаза до деструктивного воспаления [9]. Это общие факторы, способствующие развитию дисбиоза и индукции воспаления в ЧО.

Согласно последним научным исследованиям к местным факторам развития острого воспаления ЧО следует отнести критическое снижение в нем концентрации комменсальной микробиоты. Именно длительная инокуляция толстой кишки комменсальными штаммами из ЧО в попытке восстановления в ней нормобиоценоза и ликвидации возникшей нозосимбионтности [10] приводит к возникновению собственной локальной нозосимбионтности с последующим нарушением защитного слоя слизи и старту воспаления слизистой оболочки аппендикса.

Разнообразие микробиоты у человека объясняется тем, что она играет решающую роль в устойчивости хозяина к проникновению и заселению патогенами. Важно отметить, что микробиота разработала множество механизмов, способных противостоять колонизации патогеном, включая возможность использования альтернативных питательных веществ. Но и патогены для получения преимущественного

роста по сравнению с комменсалами не заставляют себя долго ждать. Они стимулируют воспаление, препятствующее выживанию комменсалов, для чего большинство микроорганизмов экспрессируют факторы вирулентности (токсины), обладающие сильной провоспалительной активностью [9]. К одним из более изученных относятся липополисахариды (ЛПС грамотрицательных бактерий — эндотоксин (ЭТ)) [11].

Нарушение микробиоценоза кишечника и червеобразного отростка как фактор развития острого аппендицита

Однако в данном контексте существует несколько вопросов, требующих дальнейших исследований. Это поиск ключевого патогена (бактерии), обладающего при малой численности сильным влиянием на микробиом и превращающего симбиотическое сообщество ЧО в дисбиотическое (нозосимбиотическое) [12]; определение роли вирусов, кооперирующих комменсальную микробиоту для стимулирования вирусного патогенеза воспаления СО [13]; выявление эндогенных и экзогенных стабилизирующих элементов симбиотических сообществ микробов [14].

Таким образом, главной причиной развития острого аппендицита является переход нормобиотического физиологического микробного сообщества толстой кишки в дисбиотическое (нозосимбиотическое), сопровождающийся нарушением основной физиологической функции червеобразного отростка — восстановление микробиоценоза толстой кишки, локальным дисбиозом, формированием новых агрессивных патобионтов в его полости и эндотоксиновой агрессии слизистой оболочки.

Признание бактериальной инфекции как причины острого воспаления ЧО [5] нуждается в некоторой детализации. У каждого отдельного человека в кишечнике содержится до 160 видов бактерий, каждый из которых имеет значительные варианты родов (так называемый минимальный кишечный микробиом). Даже из такого количества бактериальных видов, входящих в минимальный кишечный микробиом, трудно однозначно выделить и доказать причастность одной или нескольких бактерий, являющихся истинной причиной возникновения ОА [15].

Именно индивидуальный для каждого человека, большой и динамичный консорциум микроорганизмов обеспечивает преимущества для своего хозяина, включая ключевые сигналы, обеспечивающие развитие желудочно-кишечного тракта, созревание иммунной системы,

выработку витаминов, извлечение из рациона неперевариваемых углеводов и устойчивость к патогенам [16].

Важно отметить, что даже общепринятый постулат о том, что избыток внутрипросветных ЛПС активизирует иммунный ответ и синтез провоспалительных цитокинов [16] в последние годы опровергается следующими данными. Общий пул человеческого микробиома обладает способностью усиливать переносимость хозяином кишечных микроорганизмов в виде увеличения различных регуляторных Т-клеток, подавления продукции фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), сохранения гомеостаза слизистой оболочки кишечника и иммунологической толерантности к микробной нагрузке [17].

Кроме того, нельзя исключить региональную специализацию кишечной иммунной системы ЧО и ее разнообразную реакцию на многочисленные факторы внешней среды, которые значительно изменяют гомеостаз СО и местный иммунитет, способствуют возникновению локального воспаления вследствие изменения эффекторных рецепторов CD-4+ Т-клеток и их фенотипа [18].

Важное значение в патогенезе острого воспаления СО ЧО придается клеткам Панета — специализированным энтероэндокринным клеткам, являющимся датчиками микробиома кишечника, экспрессирующим специфические рецепторы, реагирующие на бактериальные продукты [19]. «Потеря» клеток Панета является отличительной чертой острого воспаления слизистых оболочек, связанного с изменениями в составе микробиома [20].

Два сценария развития острого аппендицита

В 2013 году была предложена гипотеза, представляющая собой два сценария развития острого воспаления СО с участием клеток Панета — «сверху вниз» и «снизу вверх» [21]. Согласно первому сценарию, внутрипросветные бактерии при дисбиозе проникают в эпителий на кончиках кишечных ворсин после того, как ЭТ связывается с толл-подобными рецепторами-4 (TLR4) на энтероцитах и/или после активации других патоген-ассоциированных молекулярных рецепторов. Происходит разрушение кишечного барьера и осуществляется бактериальная транслокация. Возникает интенсивный воспалительный процесс в собственной пластинке слизистой оболочки с синтезом ФНО- α и интерлейкина-1 (ИЛ-1). Эти события стимулируют высвобождение вазоактивных веществ, способных инициировать дисфункцию сосудистого эндотелия (фактора активации

эндотелия, эндотелина-1, систем комплемента и коагуляции) [21].

Второй сценарий гипотезы механизма воспаления СО (криптогенный) также подразумевает обязательное наличие исходного локального дисбиоза и повышенных концентраций эндотоксина в поврежденном пристеночном слое муцина. Непосредственная близость крипт Либеркюна к подслизистому микроциркуляторному руслу СО и бактериальная транслокация через них может явиться вероятной причиной острого воспаления СО [22]. Воспаление в зоне собственной пластинки СО под криптами Либеркюна инициирует активный цитокинокинез, воспалительную реакцию по классическому сценарию с последующим развитием нарушения кровообращения в зоне ворсинки СО отростка, тромбозом микрососудов и усугублением всех процессов ишемией тканей [21, 22].

Несмотря на то, что оба вышеизложенных механизма острого воспаления СО были сформулированы после экспериментальных исследований, они имеют вполне обоснованное право рассматриваться и при патогенезе острого аппендицита. Основанием для подобного заключения, в первую очередь, является доказанный дисбиоз ЧО при его воспалении, а также результаты флуоресцентной гибридизации бактерий *in situ* на основе рННК в 70 ЧО, удаленных по поводу их острого воспаления ($n=25$ — катаральное воспаление; $n=27$ — гнойное воспаление; $n=18$ — отсутствие воспаления), показавшей характерное поражение *Fusobacterium nucleatum* и *Fusobacterium necrophorum* отдельных эпителиоцитов при катаральном воспалении ЧО и глубокую инвазию этими фузобактериями при гнойном воспалении аппендикса [5].

Присутствие фузобактерий в пораженных СО отростка положительно коррелировало с тяжестью аппендицита, эти бактерии отсутствовали при биопсии слизистой толстой кишки у здоровых людей либо при другой патологии. В ректальных мазках пациентов с ОА фузобактерии обнаружены не были, что объясняется локальным дисбиозом ЧО с доминирующим присутствием в нём фузобактерий [5].

Роль лимфатической системы

Однако авторы этой гипотезы, представляющей собой два сценария развития острого воспаления СО, практически полностью исключают или не рассматривают участие в механизме воспаления ЧО очень важного игрока — лимфатической системы. Ведь даже на начальных этапах острого воспаления ЧО, не зависимо от преобладающего сценария, цитокинокинез

инициирует доставку в эту зону макрофагов через фенестры в сосудистом эндотелии. Здесь макрофаги фагоцитируют возбудителей и осуществляют дополнительный синтез провоспалительных цитокинов и факторов роста, затем удаляются через лимфатические капилляры в регионарные лимфоузлы (ЛУ), что является важным этапом разрешения воспаления [7].

Однако не все бактерии подвергаются фагоцитозу в межклеточном пространстве СО червеобразного отростка. Некоторые из них могут мигрировать сразу в ЛУ мезоаппендикса, где проводится повторная попытка фагоцитоза макрофагами [23]. Подобный «сброс» и фагоцитировавших бактерий макрофагов, и «свободных бактерий» в ЛУ на начальном этапе воспаления ЧО, как показали экспериментальные исследования, представляет собой средство автоматического регулирования для предотвращения чрезмерного эффекторного иммунного ответа, который может привести к прогрессирующему повреждению тканей бактериальными или перекрестно реагирующими аутоантигенами [24].

«Иммунное молчание» ЧО

Параллельно с первичным воспалительным ответом в стенке ЧО активизируется защитная противовоспалительная реакция, которую инициируют отдельные антагонистические изоформы ЭТ доминирующих в толстой кишке комменсальных грамотрицательных бактерий отряда *Bacteroidales* семейства *Bacteroidaceae*. Они блокируют сигналы Toll-4-рецептора, ограничивают каскад синтеза провоспалительных цитокинов типа ИЛ-10, вызванный инвазией патогена, одновременно инициируют выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-23 [16].

Таким образом, комменсальные внутрипросветные грамотрицательные бактерии, продуцируя антагонистические формы ЭТ, вызывают так называемое «иммунное молчание» органа (в данном контексте, ЧО), т.е. способны прерывать возникшую в его стенке воспалительную реакцию [16].

Роль эндотелиоцитов

Если первичная воспалительная реакция в стенке ЧО не была купирована вышеописанными защитными процессами, которые можно определить «скорой противовоспалительной помощью», дальнейшее развитие этой реакции сильно зависит от взаимодействия между иммунными и стромальными клетками.

Включение в группу стромальных клеток эндотелиоцитов (ЭЦ) в этой связи явилось очень важным событием [25].

Роль ЭЦ при воспалительных реакциях определена как поддерживающая и сохраняющая воспаление посредством таких реакций, как распознавание и презентация антигенов, затем экспрессия молекул адгезии, «рекрутирование» иммунных клеток и ангиогенез. ЭЦ способны привлекать иммунные клетки к участку воспаления или повреждения. Лейкоциты из капилляров мигрируют в зону воспаления в соответствии с пошаговым каскадом адгезии (перекатывание, адгезия, остановка и трансэндотелиальная миграция) [25].

Дисфункция эндотелия

Независимо от места проникновения антигена в подслизистый слой ЧО (вершина слизистой складки или в области крипты), синтезируются ФНО и цитокины, активизирующие ЭЦ, развивается дисфункция эндотелия, сопровождающаяся увеличением поверхностной экспрессии селектинов (подсемейство молекул адгезии), которые стимулируют адгезию лейкоцитов. Р-селектины хранятся в секреторных гранулах и высвобождаются после воспаления. Е-селектины стимулируют ответ интегринов и синтезируются *de novo* при воспалении и дисфункции ЭЦ под воздействием ИЛ-1, ФНО и ЭТ [26].

Каскад адгезии начинается с рыхлой и обратимой адгезии и перекатывания лейкоцитов на эндотелии артериол и посткапиллярных венул (ПКВ). Активация молекул адгезии дополнительно усиливает агрегацию лейкоцитов к эндотелию. Далее происходит миграция лейкоцитов сначала через стенку ПКВ, позже и через стенку артериол в зоне воспаления. Этот процесс обычно происходит между ЭЦ (параклеточная миграция) и в некоторых случаях через ЭЦ (трансклеточная миграция). Сигналы выхода лейкоцитов через стенку капилляров определяются интегринами (хемоаттрактантом GPCR — наружным интегрином передачи сигналов; ФНО-опосредованно; PECAM-1; VE-кадгерином и др.). Затем лейкоциты проходят через перициты, которые определяются как регуляторы иммунных реакций [27]. Формируется экстравазационный блок, состоящий из ЭЦ, перицитов, периваскулярных макрофагов, тучных клеток и базальной мембраны [28]. Транспортирование лейкоцитов сопровождается экспрессией интегринов и протеаз [27].

Таким образом, миграция лейкоцитов через стенку ПКВ не только увеличивает их

количество в зоне воспаления, но стимулирует и активизирует их функции [26,28].

В условиях воспаления СО способность ЭЦ привлекать иммунные клетки увеличивается не только за счет экспрессии молекул адгезии и интегринов, но и за счет дифференцировки в подслизистом слое ЭЦ ПКВ в венулы с высоким эндотелием (ВВЭ). Эти «высокие» венулы обычно обнаруживаются только в лимфоузлах и отличаются наибольшей эффективностью при наборе иммунных клеток. Параллельно с этим процессом во время воспаления расширяется сосудистая сеть регионарных ЛУ также за счет пролиферации ВВЭ, функционирующих в ЛУ как предшественники ЭЦ [29].

«Третичный лимфоидный орган»

Иными словами, в зоне воспаления (подслизистый слой кишки/аппендикса) срочно формируется «третичный лимфоидный орган» (эктопическая лимфоидная структура, являющаяся сайтом активных иммунных реакций), в котором через вновь образовавшиеся ВВЭ, гистологически и функционально напоминающие ВВЭ лимфоузлов, и под воздействием цитокинов рекрутируются наивные Т-лимфоциты, Т-клетки памяти и В-лимфоциты [25, 29]. Вновь образованные ВВЭ ПКВ так же, как и в ЛУ, экспрессируют рецептор акцептора макрофагов (рецептор-мусорщик), обеспечивающий поглощение макромолекул с кластерными отрицательными зарядами, такими как ЭТ. Экспрессия этого рецептора-мусорщика очень важна для поглощения антигенов и адгезии лейкоцитов в ВВЭ в третичных лимфоидных тканях [30].

Подобными антигенпрезентирующими свойствами обладают и ЭЦ лимфатических капилляров, являющиеся первыми клетками, которые встречаются с периферическими антигенами, цитокинами, в том числе и в ЛУ. На ранних стадиях на поверхности лимфатических ЭЦ происходит, в частности, представление CD-8+ Т-клеткам воспаления и опосредованно дендритными клетками с помощью механизма архивирования антигенов [31].

Таким образом, образование третичного лимфоидного органа в подслизистом слое ЧО при его воспалении является попыткой ограничения воспаления в данном локусе с одной стороны, с другой — интенсивной подготовкой лимфоцитов к транспортировке из первичной афферентной зоны в регионарные ЛУ.

Вышеуказанные ультраморфологические изменения в стенке ЧО на начальном этапе воспаления соответствуют первой стадии эпителиально-эндотелиального дистресс-синдрома

в современном восприятии воспаления СО [7], а также известному с 1908 года первичному патоморфологическому аффекту Ашоффа [32] и катаральному (простому) воспалению ЧО в клиническом понимании [3]. Отек и гиперемия ЧО в полной мере объясняются дисфункцией и ремоделированием сосудистого и лимфатического эндотелия.

Дальнейшее развитие воспалительного процесса в ЧО связано как с прежними участниками событий (сосудистый и лимфатический эндотелий), так и с новыми — регионарными ЛУ. Но именно ЛУ как вторичные лимфоидные органы остаются критическим местом встречи всех фигурантов воспаления ЧО для инициации иммунного ответа на бактериальные и иные антигены с интенсивным участием лимфоцитов [33].

Если артериолы, капилляры и венулы, согласно закону Старлинга, способствуют фильтрации жидкости и белков плазмы в интерстиций, то венулы не способны поглощать капиллярный фильтрат, а лимфатическая сеть необходима для поглощения и возврата большей части этого фильтрата в кровоток [34]. Строго ограниченная гликокаликсом лимфатических капилляров (ЛКП), эта фильтрация значительно усиливается при воспалении под воздействием провоспалительных медиаторов [35].

Таким образом, при выраженном несоответствии трансапикалярного транспорта плазмы в зону воспаления и лимфодренажа часть воспалительных медиаторов может попадать в системный кровоток, минуя лимфатические узлы.

Работа ЛКП интерстиция как медиаторов молекулярного клиренса (хемокин-рецептор CCL21, экспрессируемый лимфатическими сосудами), привлекающих дендритные клетки (ДК), экспрессирующие рецептор CCL21-CCR7, имеет решающее значение для регуляции воспаления [36].

Существует еще один механизм, способствующий клиренсу медиаторов воспаления помимо каналов кровотока. Это экспрессируемый в ЛКП несигнальный G-белок-связанный рецептор D6, являющийся акцептором хемокинов, играющих ключевую роль в разрешении воспаления, предотвращая застой лимфы [37].

Дренаживание интерстиция лимфатическими сосудами нарушается при избыточном локальном увеличении гистамина и оксида азота, которые продуцируются во время антиген-опосредованного иммунного ответа в ткани миелоидными клетками и макрофагами. Нарушение лимфооттока сопровождается нарушением (снижением) кровотока в ЛУ [38].

Во время воспаления гипертрофия (увеличение) ЛУ сопровождается расширением лимфатической системы, первоначально находящейся около супракапсулярного синуса [39].

Еще один факт, происходящий в ЛУ, это «архивирование антигена», которое является ключевым в иммунном ответе для стимулирования ответов памяти Т-клетками CD8+ [31].

Перенос архивированного антигена происходит позже, когда ЛУ сжимается и происходит апоптоз лимфатических эндотелиоцитов. При этом «умирающий» эндотелий поглощает ДК вместе с антигеном [31].

Клиническим примером указанного выше процесса «архивирования антигена» (сохранения воспалительного процесса) в лимфатических узлах мезоаппендикса при остром гнойном аппендиците служит описание Sarma D.R. et al. случая интраабдоминального осложнения у 32-летней женщины после экстренной аппендэктомии флегмонозно-измененного червеобразного отростка в виде мезоаппендикулярного узла, выявленного через 2 года после аппендэктомии [40].

Лимфоотток из ЧО

Отметим, что стенка толстой кишки, включая и ЧО, содержит четыре отдельных лимфатических капиллярных системы, дренирующие различные пространства: каждая ворсинка содержит слепой капилляр; подслизистый слой имеет собственную капиллярную сеть; отдельная сеть мышечного слоя; брыжеечное капиллярное лимфатическое русло, расположенное непосредственно под серозным покровом. Все эти первичные внутрстеночные лимфатические капиллярные сети объединяются в собирательные лимфатические сосуды на границе стенки и брыжейки и, сливаясь, образуют афферентный сосуд, достигающий ЛУ [41].

Лимфоотток из червеобразного отростка осуществляется следующим образом. В илеоцекальном углу различают несколько групп ЛУ, формирующих главную группу, расположенную вдоль основного ствола а. Пеосоліса по направлению к центральной группе брыжеечных ЛУ.

Повышенная проницаемость лимфатических коллекторов ЧО, вызванная медиаторным воспалением при остром аппендиците, увеличивает экстравазацию ДК и макрофагов, стимулирует процесс эктопического лимфогенеза с образованием третичных лимфатических структур (ТЛС) [42]. ТХС формируются в ответ на ряд провоспалительных цитокинов и членов семейства рецепторов ФНО после локального контакта между воспалительными иммунными клетками, резидентными стромальными

клетками (фибробластами, периваскулярными фибробластами) и резидентными мезенхимальными клетками. В мезоаппендиксе формируется внешнелимфоидный сайт, где лимфоциты и/или их предшественники могут быть повторно стимулированы антигеном для дальнейшего клонального расширения или терминальных эффекторных ответов [42].

Образование ТЛС в брыжейке ЧО ассоциируется с локализацией процесса воспаления в местах инициации и характеризуется наихудшими клиническими проявлениями [42].

Важным является возможность поступления антигенов из ЛУ в окружающую их жировую ткань с последующим её воспалением (инфильтрация брыжеечки ЧО при его воспалении, например). В эксперименте было доказано, что растворимый антиген легко проникает через слой эндотелиоцитов в окружающую жировую ткань [43].

Все указанное выше является частью скоординированной воспалительной программы, позволяющей большему количеству антиген-транспортирующих ДК доставляться в ЛУ [44]. Основным источником этих клеток являются ДК жировой, перинодулярной ткани (или мезоаппендикса в контексте острого воспаления ЧО), которые приобрели из лимфы антигены и провоспалительные медиаторы [43]. Дисфункция эндотелия собирательных лимфатических сосудов оказывается вполне достаточной для передачи антигенов, циркулирующих вместе с лимфой от очага воспаления к ЛУ по всей поверхности жировой ткани [45].

Таким образом, воспалительные процессы, происходящие в компартменте жировой ткани мезоаппендикса при остром аппендиците с участием Т-клеток, возникают в ответ на антигены, поступающие из лимфы. Критическую роль в этом воспалении перинодулярной жировой ткани играют резидентные макрофаги, ДК и Т-клетки. Жировая ткань брыжейки ЧО подвергается воздействию и накоплению полученных из лимфы активных молекулярных структур из зоны воспаления [43].

Прогрессирование воспалительного процесса в ЧО с вовлечением в него брыжейки регионарных ЛУ соответствует флегмонозной стадии острого аппендицита [3].

Следует подчеркнуть еще одно важное обстоятельство. Основной физиологической функцией иммунной системы, включая ЛУ, является устранение инфекционных агентов, но эффекторные механизмы, отвечающие за функционирование защитного иммунитета, в свою очередь, сами способны приводить к повреждению тканей.

Имеющиеся в арсенале иммунитета специфические ответы в ряде случаев имеют незначительную защитную ценность или вовсе не обладают ею, а вредные последствия при этом становятся доминирующими: ответ хозяина, а не инфекционного агента часто становится основной причиной развившейся патологии. Поэтому иммунная система имеет множество различных непересекающихся механизмов для контроля потенциальных вредных последствий иммунного ответа на инфекцию. Отказ этих механизмов приводит к повреждению тканей и заболеванию [46].

Потенциальные вредные иммунные реакции предупреждаются либо путём функциональной активации, либо путём уничтожения клеток. Основным цитолитическим механизмом, участвующим в контроле лимфоцитов, является строго регулируемый путь гибели апоптотических клеток, запускаемый особой системой Fas/FasL [46].

Fas, взаимодействуя с FasL, индуцирует апоптоз посредством сложного многокомпонентного каспазного цикла. Fas-индуцированный апоптоз начинается во время активации лимфоцитов, когда они начинают экспрессировать как Fas, так и FasL. Этот процесс, получивший название индуцированной активации гибели клеток, означает, что через некоторое время после активации клетки предопределяются для апоптоза [46].

В связи с тем, что активированные Т-лимфоциты могут вызвать повреждение клеток-мишеней в органах, в которых произошло воспаление (в аппендиксе) или в местах транспортировки этих Т-лимфоцитов (ЧО или ЛУ), Fas/FasL-индуцированный апоптоз помогает «очистить ткани» от Т-лимфоцитов в условиях воспаления [46].

Вторым механизмом защиты организма от генерализации воспалительного ответа в виде инициации апоптоза в ЛУ является экспрессия FasL паракортикальным высоким эндотелием венул. Это подтверждает концепцию специфической функциональной значимости молекул FasL в ВВЭ лимфоузлов [46].

В этой связи активированные Т-лимфоциты не способны сразу попасть в паренхиму ЛУ, так как экспрессия FasL в паракортексе вызывает скорую гибель высокоактивированных лимфоцитов, оказывая блокирующее действие на генерализацию воспалительного процесса [47].

Таким образом, система Fas/FasL считается одним из важных механизмов поддержания клеточного гомеостаза, а индукция апоптоза исключает циркуляцию активированных лимфоцитов и тем самым ограничивает их повторное поступление в ЛУ [46].

В червеобразном отростке также существует собственная защитная система тканей от бактериальной агрессии. Это экспрессия FasL в ВВЭ посткапиллярных венул СО, которая выявлялась при гистохимическом анализе в два раза чаще, чем в толстой кишке, и в 2,7 раза чаще в подслизистом слое ЧО, чем толстой кишки [48].

Важно подчеркнуть, что при воспалении ЧО отмечается значительное увеличение количества лимфоидных фолликулов на СО по сравнению с невоспаленным, однако число фолликулов не коррелировало с эндотелиотарной FasL-экспрессией [48].

Микрососуды вокруг лимфоидных фолликулов образуют корзиноподобную сосудистую сеть, состоящую из ВВЭ посткапиллярных венул, являющихся главным местом экстравазации лимфоцитов, при этом экспрессия FasL в этих сосудах обнаруживается чаще всего в подслизистом слое [49].

Установлено, что при воспалении ЧО устойчивость к FasL-опосредованному апоптозу Т-лимфоцитов в ЛУ сохраняется в течение 48 часов после их активации в зоне воспаления, что сохраняет лимфоцитам способность выйти из ЛУ, направляться в системный кровоток и потом вновь вернуться к месту воспаления. Этот факт объясняется возможностью в начальные сроки воспаления секвестрироваться с помощью особого процесса, получившего название неапоптотического взаимодействия с помощью посттрансляционных модификаций в виде интернализации CD95 в эндосомальном компартменте [50].

Иными словами, наиболее интенсивная защита в ЛУ включается через 48 часов с момента старта воспаления. Вышеуказанный временной промежуток позволяет рециркулированным Т-лимфоцитам вновь вернуться в зону первичного воспалительного аффекта и участвовать в иммунном ответе [48]. За это время в клиническом аспекте течения острого аппендицита, как правило, развивается флегмонозное воспаление стенки ЧО, а в ряде случаев — гангрена ЧО [3].

Гангренозные изменения, возможно, связаны только с дисфункцией и ремоделированием сосудистого эндотелия слизистого и подслизистого слоев ЧО. Сопутствующий отёк субэпителиального пространства вследствие дисфункции лимфатического эндотелия и повышенной их проницаемости лишь усугубляет ишемию отростка [7].

Таким образом, ишемия стенки ЧО, способствующая развитию его гангрены, является вполне закономерным этапом бактериального воспаления аппендикса.

Заключение

В качестве заключения приведем ключевые моменты работы:

- доказана бактериальная природа острого воспаления червеобразного отростка и расшифрованы молекулярные механизмы его развития;
- главной причиной развития острого аппендицита является переход нормобиотического физиологического микробного сообщества толстой кишки в дисбиотическое (нозосимбиотическое), сопровождающийся нарушением основной физиологической функции червеобразного отростка — восстановление микробиоценоза толстой кишки, локальным дисбиозом отростка, формированием новых агрессивных патобионтов в его полости и эндотоксиновой агрессии слизистой оболочки;
- длительная инокуляция толстой кишки комменсальными штаммами из ЧО в попытке восстановления в ней нормобиоценоза и ликвидации возникшей нозосимбиотности приводит к возникновению собственной локальной нозосимбиотности, нарушению защитного слоя слизи и старту воспаления слизистой оболочки аппендикса;
- брыжейка червеобразного отростка является местом «архивирования бактериальных антигенов» в своей жировой ткани и лимфатических узлах, сохраняющимся воспалительным очагом при воспалении червеобразного отростка, сопровождающимся воспалительными изменениями мезоаппендикса (отёком, инфильтрацией, фибринозными наложениями и пр.), способными прогрессировать даже после аппендэктомии.

Финансирование

Исследование выполнено вне рамок научных программ и финансируемых проектов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams GR. Presidential Address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Ann Surg.* 1983 May;197(5):495-506. doi: 10.1097/00000658-198305000-00001
2. Khan MS, Chaudhry MBH, Shahzad N, Tariq M, Memon WA, Alvi AR. Risk of appendicitis in patients with incidentally discovered appendicoliths. *J Surg Res.* 2018 Jan;221:84-87. doi: 10.1016/j.jss.2017.08.021
3. Колесов ВИ, ред. Острый аппендицит. Ленинград: МЕДГИЗ; 1959. 290 с. <http://www.stomfaq.ru/ostrij-a-p-pendici-t-p-odre-dakci-ej-prof-v-i-kolesova/index23.html>

4. Chandrasegaram MD, Rothwell LA, An EI, Miller RJ. Pathologies of the appendix: a 10-year review of 4670 appendectomy specimens. *ANZ J Surg.* 2012 Nov;82(11):844-47. doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06185.x
5. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Theissig F, Rückert JC, Ismail M, Rau WA, Gaschler D, Weizenegger M, Kühn S, Schilling J, Dörffel WV. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut.* 2011 Jan;60(1):34-40. doi: 10.1136/gut.2009.191320
6. Arnbjörnsson E, Bengmark S. Role of obstruction in the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg.* 1984 Mar;147(3):390-92. doi: 10.1016/0002-9610(84)90174-0
7. Петухов ВА, Крюков АИ, Петухова НА. Липидный дистресс-синдром. Москва, РФ: Боргес; 2018; 600 с.
8. Саркисов ДС. Очерки истории общей патологии. Москва, РФ: Медицина; 1994. 336 с.
9. Hajishengallis G, Lamont RJ. Dancing with the stars: how choreographed bacterial interactions dictate nososymbiosis and give rise to keystone pathogens, accessory pathogens, and pathobionts. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;24(6):477-89. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.010
10. Vitetta L, Chen J, Clarke S. The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a microbiome inoculum. *Clin Sci (Lond).* 2019 Jan 3;133(1):1-8. doi: 10.1042/CS20180956
11. Lu M, Munford RS. The transport and inactivation kinetics of bacterial lipopolysaccharide influence its immunological potency in vivo. *J Immunol.* 2011 Sep 15;187(6):3314-20. doi: 10.4049/jimmunol.1004087
12. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Oct;10(10):717-25. doi: 10.1038/nrmicro2873
13. Kane M, Case LK, Kopaskie K, Kozlova A, MacDermid C, Chervonsky AV, Golovkina TV. Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. *Science.* 2011 Oct 14;334(6053):245-49. doi: 10.1126/science.1210718
14. Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Apr;22(2):349-69, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00053-08
15. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821
16. d'Hennezel E, Abubucker S, Murphy LO, Cullen TW. Total lipopolysaccharide from the human gut microbiome silences toll-like receptor signaling. *mSystems.* 2017 Nov 14;2(6). pii: e00046-17. doi: 10.1128/mSystems.00046-17. eCollection 2017 Nov-Dec.
17. Rossi O, Khan MT, Schwarzer M, Hudcovic

- T, Srutkova D, Duncan SH, Stolte EH, Kozakova H, Flint HJ, Samsom JN, Harmsen HJ, Wells JM. Faecalibacterium prausnitzii strain HTF-F and its extracellular polymeric matrix attenuate clinical parameters in DSS-Induced Colitis. *PLoS One*. 2015 Apr 24;10(4):e0123013. doi: 10.1371/journal.pone.0123013. eCollection 2015.
18. Siracusa F, Schaltenberg N, Villablanca EJ, Huber S, Gagliani N. Dietary habits and intestinal immunity: from food intake to CD4+ T H Cells. *Front Immunol*. 2019 Jan 15;9:3177. doi: 10.3389/fimmu.2018.03177. eCollection 2018.
19. Worthington JJ. The intestinal immunoendocrine axis: novel cross-talk between enteroendocrine cells and the immune system during infection and inflammatory disease. *Biochem Soc Trans*. 2015 Aug;43(4):727-33. doi: 10.1042/BST20150090
20. Kroemer A, Elsabbagh AM, Matsumoto CS, Zasloff M, Fishbein TM. The microbiome and its implications in intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Apr;21(2):135-39. doi: 10.1097/MOT.0000000000000278
21. McElroy SJ, Underwood MA, Sherman MP. Paneth cells and necrotizing enterocolitis: a novel hypothesis for disease pathogenesis. *Neonatology*. 2013;103(1):10-20. doi: 10.1159/000342340
22. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg*. 2005 Aug;14(3):152-18. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2005.05.003
23. Bockman DE. Functional histology of appendix. *Arch Histol Jpn*. 1983 Jun;46(3):271-92. doi: 10.1679/aohc.46.271
24. Watson Ng W, Hampartzoumian T, Lloyd A, Grimm M. A murine model of appendicitis and the impact of inflammation on appendiceal lymphocyte constituents. *Clin Exp Immunol*. 2007 Oct;150(1):169-78. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03463.x
25. Al-Soudi A, Kaaij MH, Tas SW. Endothelial cells: From innocent bystanders to active participants in immune responses. *Autoimmun Rev*. 2017 Sep;16(9):951-62. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.008
26. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007 Oct;7(10):803-15. doi: 10.1038/nri2171
27. Voisin MB, Nourshargh S. Neutrophil transmigration: emergence of an adhesive cascade within venular walls. *J Innate Immun*. 2013;5(4):336-47. doi: 10.1159/000346659
28. Weninger W, Biro M, Jain R. Leukocyte migration in the interstitial space of non-lymphoid organs. *Nat Rev Immunol*. 2014 Apr;14(4):232-46. doi: 10.1038/nri3641
29. Ager A. High Endothelial Venules and Other Blood Vessels: Critical Regulators of Lymphoid Organ Development and Function. *Front Immunol*. 2017 Feb 3;8:45. doi: 10.3389/fimmu.2017.00045. eCollection 2017.
30. Geng YJ, Hansson GK. High endothelial cells of postcapillary venules express the scavenger receptor in human peripheral lymph nodes. *Scand J Immunol*. 1995 Sep;42(3):289-96. doi: 10.1111/j.1365-3083.1995.tb03658.x
31. Hirosue S, Vokali E, Raghavan VR, Rincon-Restrepo M, Lund AW, Corthésy-Henrioud P, Capotosti F, Halin Winter C, Hugues S, Swartz MA. Steady-state antigen scavenging, cross-presentation, and CD8+ T cell priming: a new role for lymphatic endothelial cells. *J Immunol*. 2014 Jun 1;192(11):5002-11. doi: 10.4049/jimmunol.1302492
32. Аничков НМ, Ашофф Л. 12 очерков по истории патологии и медицины. С-Петербург, РФ: Синтез бук; 2013. 238 с.
33. Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The Lymphatic System: Integral Roles in Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2017 Apr 26;35:31-52. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055354
34. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010 Jul 15;87(2):198-10. doi: 10.1093/cvr/cvq062
35. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev*. 2006 Jan;86(1):279-367. doi: 10.1152/physrev.00012.2005
36. Förster R, Schubel A, Breitfeld D, Kremmer E, Renner-Müller I, Wolf E, Lipp M. CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell*. 1999 Oct 1;99(1):23-33. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80059-8
37. Lee KM, McKimmie CS, Gilchrist DS, Pallas KJ, Nibbs RJ, Garside P, McDonald V, Jenkins C, Ransohoff R, Liu L, Milling S, Cerovic V, Graham GJ. D6 facilitates cellular migration and fluid flow to lymph nodes by suppressing lymphatic congestion. *Blood*. 2011 Dec 1;118(23):6220-29. doi: 10.1182/blood-2011-03-344044
38. Bouta EM, Wood RW, Brown EB, Rahimi H, Ritchlin CT, Schwarz EM. In vivo quantification of lymph viscosity and pressure in lymphatic vessels and draining lymph nodes of arthritic joints in mice. *J Physiol*. 2014 Mar 15;592(6):1213-23. doi: 10.1113/jphysiol.2013.266700
39. Angeli V, Ginhoux F, Llodra J, Quemeneur L, Frenette PS, Skobe M, Jessberger R, Merad M, Randolph GJ. B cell-driven lymphangiogenesis in inflamed lymph nodes enhances dendritic cell mobilization. *Immunity*. 2006 Feb;24(2):203-15. doi: 10.1016/j.immuni.2006.01.003
40. Sarma DR, Thomas D, Watson M. Retained mesoappendix fat nodule mimicking appendicitis. *Journal of Gastroenterology and Its Complications (JGIC)*. 2016;1(1). doi: 10.15744/2575-5501.1.101
41. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;13(1):13-27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186
42. Pipi E, Nayar S, Gardner DH, Colafrancesco S, Smith C, Barone F. Tertiary lymphoid structures: autoimmunity goes local. *Front Immunol*. 2018 Sep 12;9:1952. doi: 10.3389/fimmu.2018.01952. eCollection 2018.
43. Kuan EL, Ivanov S, Bridenbaugh EA, Victora G, Wang W, Childs EW, Platt AM, Jakubzick CV, Mason RJ, Gashev AA, Nussenzweig M, Swartz MA, Dustin ML, Zawieja DC, Randolph GJ. Collecting lymphatic vessel permeability facilitates adipose tissue inflammation and distribution of antigen to lymph node-homing adipose tissue dendritic cells. *J Immunol*. 2015 Jun 1;194(11):5200-10. doi: 10.4049/jimmunol.1500221
44. Gunn MD, Kyuwa S, Tam C, Kakiuchi T, Matsuzawa A, Williams LT, Nakano H. Mice lacking expression of secondary lymphoid organ chemokine have defects in lymphocyte homing and dendritic cell localization. *J Exp Med*. 1999 Feb 1;189(3):451-60. doi: 10.1084/jem.189.3.451
45. Knight SC. Specialized perinodal fat fuels and

fashions immunity. *Immunity*. 2008 Feb;28(2):135-38. doi: 10.1016/j.immuni.2008.01.003

46. Kokkonen TS, Augustin MT, Mäkinen JM, Kokkonen J, Karttunen TJ. High endothelial venules of the lymph nodes express Fas ligand. *J Histochem Cytochem*. 2004 May;52(5):693-99. doi: 10.1177/002215540405200513

47. Kokkonen TS, Karttunen TJ. Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in different cell lineages and functional compartments of human lymph nodes. *J Histochem Cytochem*. 2010 Feb;58(2):131-40. doi: 10.1369/jhc.2009.954669

48. Kokkonen T, Karttunen T. Endothelial fas-ligand in inflammatory bowel diseases and in acute appendicitis. *J Histochem Cytochem*. 2015 Dec; 63(12):931-42. Published online 2015 Sep 15. doi: 10.1369/0022155415608917

49. Hauser AE, Junt T, Mempel TR, Sneddon MW, Kleinstein SH, Henrickson SE, von Andrian UH, Shlomchik MJ, Haberman AM. Definition of germinal-center B cell migration in vivo reveals predominant intrazonal circulation patterns. *Immunity*. 2007 May;26(5):655-67. doi: 10.1016/j.immuni.2007.04.008

50. Peter ME, Budd RC, Desbarats J, Hedrick SM, Hueber AO, Newell MK, Owen LB, Pope RM, Tschopp J, Wajant H, Wallach D, Wiltout RH, Zörnig M, Lynch DH. The CD95 receptor: apoptosis revisited. *Cell*. 2007 May 4;129(3):447-50. doi: 10.1016/j.cell.2007.04.031

REFERENCES

1. Williams GR. Presidential Address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Ann Surg*. 1983 May;197(5):495-506. doi: 10.1097/00000658-198305000-00001

2. Khan MS, Chaudhry MBH, Shahzad N, Tariq M, Memon WA, Alvi AR. Risk of appendicitis in patients with incidentally discovered appendicoliths. *J Surg Res*. 2018 Jan;221:84-87. doi: 10.1016/j.jss.2017.08.021

3. Kolesov VI, red. Ostryi appenditsit. Leningrad: MEDGIZ; 1959. 290 p. <http://www.stomfaq.ru/ostryi-a-p-pendici-t-p-odre-dakci-ej-prof-v-i-kolesova/index23.html> (In Russ.)

4. Chandrasegaram MD, Rothwell LA, An EI, Miller RJ. Pathologies of the appendix: a 10-year review of 4670 appendectomy specimens. *ANZ J Surg*. 2012 Nov;82(11):844-47. doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06185.x

5. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Theissig F, Rückert JC, Ismail M, Rau WA, Gaschler D, Weizenegger M, Kühn S, Schilling J, Dörffel WV. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut*. 2011 Jan;60(1):34-40. doi: 10.1136/gut.2009.191320

6. Arnbjörnsson E, Bengmark S. Role of obstruction in the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg*. 1984 Mar;147(3):390-92. doi: 10.1016/0002-9610(84)90174-0

7. Petukhov VA, Kriukov AI, Petukhova NA. Lipidnyi distress-sindrom. Moscow, RF: Borges; 2018; 600 p. (In Russ.)

8. Sarkisov DS. Ocherki istorii obshchei patologii. Moscow, RF: Meditsina; 1994. 336 p.

9. Hajishengallis G, Lamont RJ. Dancing with the stars: how choreographed bacterial interactions dictate nososymbiosis and give rise to keystone pathogens, accessory pathogens, and pathobionts. *Trends Microbiol*. 2016 Jun;24(6):477-89. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.010

10. Vitetta L, Chen J, Clarke S. The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a

microbiome inoculum. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Jan 3;133(1):1-8. doi: 10.1042/CS20180956

11. Lu M, Munford RS. The transport and inactivation kinetics of bacterial lipopolysaccharide influence its immunological potency in vivo. *J Immunol*. 2011 Sep 15;187(6):3314-20. doi: 10.4049/jimmunol.1004087

12. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Oct;10(10):717-25. doi: 10.1038/nrmicro2873

13. Kane M, Case LK, Kopaskie K, Kozlova A, MacDermid C, Chervonsky AV, Golovkina TV. Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. *Science*. 2011 Oct 14;334(6053):245-49. doi: 10.1126/science.1210718

14. Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Apr;22(2):349-69, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00053-08

15. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821

16. d'Hennezel E, Abubucker S, Murphy LO, Cullen TW. Total lipopolysaccharide from the human gut microbiome silences toll-like receptor signaling. *mSystems*. 2017 Nov 14;2(6). pii: e00046-17. doi: 10.1128/mSystems.00046-17. eCollection 2017 Nov-Dec.

17. Rossi O, Khan MT, Schwarzer M, Hudcovic T, Srutkova D, Duncan SH, Stolte EH, Kozakova H, Flint HJ, Samsom JN, Harmsen HJ, Wells JM. Faecalibacterium prausnitzii strain HTF-F and its extracellular polymeric matrix attenuate clinical parameters in DSS-Induced Colitis. *PLoS One*. 2015 Apr 24;10(4):e0123013. doi: 10.1371/journal.pone.0123013. eCollection 2015.

18. Siracusa F, Schaltenberg N, Villablanca EJ, Huber S, Gagliani N. Dietary habits and intestinal immunity: from food intake to CD4+ T H Cells. *Front Immunol*. 2019 Jan 15;9:3177. doi: 10.3389/fimmu.2018.03177. eCollection 2018.

19. Worthington JJ. The intestinal immunoendocrine axis: novel cross-talk between enteroendocrine cells and the immune system during infection and inflammatory disease. *Biochem Soc Trans*. 2015 Aug;43(4):727-33. doi: 10.1042/BST20150090

20. Kroemer A, Elsabbagh AM, Matsumoto CS, Zasloff M, Fishbein TM. The microbiome and its implications in intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Apr;21(2):135-39. doi: 10.1097/MOT.0000000000000278

21. McElroy SJ, Underwood MA, Sherman MP. Paneth cells and necrotizing enterocolitis: a novel hypothesis for disease pathogenesis. *Neonatology*. 2013;103(1):10-20. doi: 10.1159/000342340

22. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg*. 2005 Aug;14(3):152-18. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2005.05.003

23. Bockman DE. Functional histology of appendix.

- Arch Histol Jpn.* 1983 Jun;46(3):271-92. doi: 10.1679/aohc.46.271
24. Watson Ng W, Hampartzoumian T, Lloyd A, Grimm M. A murine model of appendicitis and the impact of inflammation on appendiceal lymphocyte constituents. *Clin Exp Immunol.* 2007 Oct;150(1):169-78. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03463.x
25. Al-Soudi A, Kaaij MH, Tas SW. Endothelial cells: From innocent bystanders to active participants in immune responses. *Autoimmun Rev.* 2017 Sep;16(9):951-62. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.008
26. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2007 Oct;7(10):803-15. doi: 10.1038/nri2171
27. Voisin MB, Nourshargh S. Neutrophil transmigration: emergence of an adhesive cascade within venular walls. *J Innate Immun.* 2013;5(4):336-47. doi: 10.1159/000346659
28. Weninger W, Biro M, Jain R. Leukocyte migration in the interstitial space of non-lymphoid organs. *Nat Rev Immunol.* 2014 Apr;14(4):232-46. doi: 10.1038/nri3641
29. Ager A. High Endothelial Venules and Other Blood Vessels: Critical Regulators of Lymphoid Organ Development and Function. *Front Immunol.* 2017 Feb 3;8:45. doi: 10.3389/fimmu.2017.00045. eCollection 2017.
30. Geng YJ, Hansson GK. High endothelial cells of postcapillary venules express the scavenger receptor in human peripheral lymph nodes. *Scand J Immunol.* 1995 Sep;42(3):289-96. doi: 10.1111/j.1365-3083.1995.tb03658.x
31. Hirose S, Vokali E, Raghavan VR, Rincon-Restrepo M, Lund AW, Corthésy-Henrioud P, Capotosti F, Halin Winter C, Hugues S, Swartz MA. Steady-state antigen scavenging, cross-presentation, and CD8+ T cell priming: a new role for lymphatic endothelial cells. *J Immunol.* 2014 Jun 1;192(11):5002-11. doi: 10.4049/jimmunol.1302492
32. Anichkov NM, Ashoff L. 12 ocherkov po istorii patologii i meditsiny. S-Petersburg, RF: Sintez buk; 2013. 238 p. (In Russ.)
33. Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The Lymphatic System: Integral Roles in Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2017 Apr 26;35:31-52. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055354
34. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010 Jul 15;87(2):198-10. doi: 10.1093/cvr/cvq062
35. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev.* 2006 Jan;86(1):279-367. doi: 10.1152/physrev.00012.2005
36. Förster R, Schubel A, Breitfeld D, Kremmer E, Renner-Müller I, Wolf E, Lipp M. CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell.* 1999 Oct 1;99(1):23-33. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80059-8
37. Lee KM, McKimmie CS, Gilchrist DS, Pallas KJ, Nibbs RJ, Garside P, McDonald V, Jenkins C, Ransohoff R, Liu L, Milling S, Cerovic V, Graham GJ. D6 facilitates cellular migration and fluid flow to lymph nodes by suppressing lymphatic congestion. *Blood.* 2011 Dec 1;118(23):6220-29. doi: 10.1182/blood-2011-03-344044
38. Bouta EM, Wood RW, Brown EB, Rahimi H, Ritchlin CT, Schwarz EM. In vivo quantification of lymph viscosity and pressure in lymphatic vessels and draining lymph nodes of arthritic joints in mice. *J Physiol.* 2014 Mar 15;592(6):1213-23. doi: 10.1113/jphysiol.2013.266700
39. Angeli V, Ginhoux F, Llodra J, Quemeneur L, Frenette PS, Skobe M, Jessberger R, Merad M, Randolph GJ. B cell-driven lymphangiogenesis in inflamed lymph nodes enhances dendritic cell mobilization. *Immunity.* 2006 Feb;24(2):203-15. doi: 10.1016/j.immuni.2006.01.003
40. Sarma DR, Thomas D, Watson M. Retained mesoappendix fat nodule mimicking appendicitis. *Journal of Gastroenterology and Its Complications (JGIC).* 2016;1(1). doi: 10.15744/2575-5501.1.101
41. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;13(1):13-27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186
42. Pipi E, Nayar S, Gardner DH, Colafrancesco S, Smith C, Barone F. Tertiary lymphoid structures: autoimmunity goes local. *Front Immunol.* 2018 Sep 12;9:1952. doi: 10.3389/fimmu.2018.01952. eCollection 2018.
43. Kuan EL, Ivanov S, Bridenbaugh EA, Victora G, Wang W, Childs EW, Platt AM, Jakubczik CV, Mason RJ, Gashev AA, Nussenzweig M, Swartz MA, Dustin ML, Zawieja DC, Randolph GJ. Collecting lymphatic vessel permeability facilitates adipose tissue inflammation and distribution of antigen to lymph node-homing adipose tissue dendritic cells. *J Immunol.* 2015 Jun 1;194(11):5200-10. doi: 10.4049/jimmunol.1500221
44. Gunn MD, Kyuwa S, Tam C, Kakiuchi T, Matsuzawa A, Williams LT, Nakano H. Mice lacking expression of secondary lymphoid organ chemokine have defects in lymphocyte homing and dendritic cell localization. *J Exp Med.* 1999 Feb 1;189(3):451-60. doi: 10.1084/jem.189.3.451
45. Knight SC. Specialized perinodal fat fuels and fashions immunity. *Immunity.* 2008 Feb;28(2):135-38. doi: 10.1016/j.immuni.2008.01.003
46. Kokkonen TS, Augustin MT, Mäkinen JM, Kokkonen J, Karttunen TJ. High endothelial venules of the lymph nodes express Fas ligand. *J Histochem Cytochem.* 2004 May;52(5):693-99. doi: 10.1177/002215540405200513
47. Kokkonen TS, Karttunen TJ. Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in different cell lineages and functional compartments of human lymph nodes. *J Histochem Cytochem.* 2010 Feb;58(2):131-40. doi: 10.1369/jhc.2009.954669
48. Kokkonen T, Karttunen T. Endothelial fas-ligand in inflammatory bowel diseases and in acute appendicitis. *J Histochem Cytochem.* 2015 Dec; 63(12):931-42. Published online 2015 Sep 15. doi: 10.1369/0022155415608917
49. Hauser AE, Junt T, Mempel TR, Sneddon MW, Kleinstein SH, Henrickson SE, von Andrian UH, Shlomchik MJ, Haberman AM. Definition of germinal-center B cell migration in vivo reveals predominant intrazonal circulation patterns. *Immunity.* 2007 May;26(5):655-67. doi: 10.1016/j.immuni.2007.04.008
50. Peter ME, Budd RC, Desbarats J, Hedrick SM, Hueber AO, Newell MK, Owen LB, Pope RM, Tschopp J, Wajant H, Wallach D, Wiltrot RH, Zörnig M, Lynch DH. The CD95 receptor: apoptosis revisited. *Cell.* 2007 May 4;129(3):447-50. doi: 10.1016/j.cell.2007.04.031

Адрес для корреспонденции

117997, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Островитянова, дом 1,
Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
кафедра факультетской хирургии № 1,
тел.: +7 (916) 223-46-60,
e-mail: egr.stradymov@mail.ru,
Страдымов Егор Андреевич

Сведения об авторах

Сажин Александр Вячеславович, д.м.н., профессор,
чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой факультет-
ской хирургии № 1, Российский национальный
исследовательский медицинский университет им.
Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>
Петухов Виталий Анатольевич, д.м.н., профессор
кафедры факультетской хирургии № 1, Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Рос-
сийская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0003-1807-9864>
Нечай Тарас Вячеславович, к.м.н., доцент, кафедры
факультетской хирургии №1, Российский нацио-
нальный исследовательский медицинский универ-
ситет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская
Федерация.
<https://orcid.org/0000-0003-0769-5282>
Ивахов Георгий Богданович, к.м.н., доцент ка-
федры факультетской хирургии № 1, Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россий-
ская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0002-9773-4953>
Страдымов Егор Андреевич, ассистент кафедры
факультетской хирургии № 1, Российский нацио-
нальный исследовательский медицинский универ-
ситет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская
Федерация.
<https://orcid.org/0000-0001-9414-7588>
Акперов Аливерди Изафудинович, ординатор ка-
федры факультетской хирургии № 1, Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Рос-
сийская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0002-8792-6804>

Информация о статье

*Поступила 2 января 2020 г.
Принята в печать 9 марта 2021 г.
Доступна на сайте 1 мая 2021 г.*

Address for correspondence

117997, Russian Federation,
Moscow, Ostrovityanov Str.,
Pirogov Russian National Research Medical
University, the Faculty Surgery Department No1,
tel.: +7 (916) 223-46-60,
e-mail: egr.stradymov@mail.ru,
Stradymov Egor A.

Information about the authors

Sazhin Aleksandr V., MD, Professor, Corresponding
member of RAS, Head of the Faculty Surgery
Department No1 Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>
Petukhov Vitalii A., MD, Professor of the Faculty
Surgery Department No1 Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow, Russian
Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-1807-9864>
Nechay Taras V., PhD, Associate Professor of the
Faculty Surgery Department No1 Pirogov Russian
National Research Medical University, Moscow,
Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-0769-5282>
Ivakhov Georgii B., PhD, Associate Professor of the
Faculty Surgery Department No 1 Pirogov Russian
National Research Medical University, Moscow,
Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-9773-4953>
Stradymov Egor A., Assistant of the Faculty Surgery
Department No 1 Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0001-9414-7588>
Akperov Aliverdi I., Clinical Intern of the Faculty
Surgery Department No 1 Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow, Russian
Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-8792-6804>

Article history

*Arrived: 2 January 2020
Accepted for publication: 9 March 2021
Available online: 1 May 2021*